

Trastorno depresivo en pacientes pediátricos mexicanos con lupus eritematoso sistémico (LES)

Hilda Lilian Carbajal-Alonso¹, Norberta Prisilia García-Moreno², Brenda Rodríguez-Arreola³
y Juan Carlos Barrera de León^{4*}

¹Servicio de Reumatología Pediátrica; ²Servicio de Pediatría Médica; ³Servicio de Epidemiología Hospitalaria; ⁴UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS. Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jal., México

Resumen

Objetivo: Identificar la prevalencia de depresión en pacientes pediátricos mexicanos con LES. **Material y métodos:** Estudio transversal y analítico con pacientes de 7 a 16 años de edad diagnosticados de LES y atendidos en la consulta de reumatología pediátrica. Se clasificó la enfermedad mediante el cuestionario MEX-SLEDAI. Para la estadística descriptiva se realizaron medidas de tendencia central y dispersión y para la comparativa, chi cuadrada y U de Mann-Whitney. Se utilizó regresión logística y asociación con razón de momios (odds ratio [OR]), y el paquete estadístico SPSS 21.0. **Resultados:** Se evaluaron 45 pacientes; presentaron depresión $n = 9$ (20%), 8 mujeres (89%) y 1 hombre (11%); la mediana de edad fue de 13 años (7-16) en niños con depresión versus 13 (9-14) ($p = 0.941$), y fue más frecuente en escolares. La residencia habitual, el tiempo de evolución de la enfermedad y la duración del inmunosupresor no mostraron diferencias significativas entre los grupos. Padres divorciados $p = 0.037$. Las manifestaciones neuropsiquiátricas (NP) del lupus se presentaron en el 62.2% de todos los pacientes y en el 100% de los pacientes con depresión. El índice de actividad de la enfermedad (MEX-SLEDAI) no mostró relación con la presencia de depresión. **Conclusiones:** La prevalencia en la población pediátrica fue menor a la reportada en adultos; no se encontró ninguna asociación con la actividad de la enfermedad, el tiempo de evolución y el uso y duración del inmunosupresor.

PALABRAS CLAVE: Depresión infantil. Lupus eritematoso. Trastorno depresivo. Pacientes pediátricos.

Abstract

Objective: To identify the prevalence of depression in Mexican pediatric patients with systemic lupus erythematosus. **Materials and Methods:** Analytical transversal study including patients aged 7-16 years with a diagnosis of systemic lupus erythematosus seen at the Pediatric Rheumatology Consultation Service. The disease was classified by means of the MEX-SLEDAI questionnaire. Descriptive statistics with central tendency and dispersion and comparative measurements with chi-squared and Mann-Whitney U tests. Logistic regression and association with odds ratios. SPSS v.21.0 statistical software package. **Results:** We evaluated 45 patients who presented depression, $n = 9$ (20%), including eight females (89%) and one male (11%), median age 13 years (range, 7-16) in children with depression vs. 13 years (range, 9-14) $p = 0.941$, depression

Correspondencia:

*Juan Carlos Barrera de León
División de Educación en Salud
UMAE
Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente
IMSS
Belisario Domínguez, 735
Col. Independencia, C.P. 44340, Guadalajara, Jal., México
E-mail: jcbarrer@hotmail.com

Fecha de recepción: 23-10-2014
Fecha de aceptación: 14-01-2015

more frequent in schoolchildren. Habitual residence, disease evolution time, and duration of the immunosuppressor did not show a significant difference between both groups. Divorced parents $p = 0.037$. Neuropsychiatric manifestations of lupus presented in 2.2% of all patients and in 100% of patients with depression. Disease activity index (MEX-SLEDAI) did not demonstrate a relationship with the presence of depression. **Conclusion:** Prevalences in pediatric populations are less than that reported in adults, association with disease activity, evolution time, and immunosuppressor use and duration not found. (Gac Med Mex. 2016;152:36-42)

Corresponding author: Juan Carlos Barrera de León, jcbarrer@hotmail.com

KEY WORDS: Childhood depression. Lupus erythematosus. Depressive disorder. Pediatric patients.

Introducción

El LES es una enfermedad autoinmune multisistémica con gran variabilidad en su presentación y evolución clínica en niños y adolescentes¹. A nivel mundial, se reporta una incidencia de 0.3-0.9 casos por cada 100,000 niños/año y una prevalencia de 3.3-8.8 por cada 100,000 menores². La determinación del grado o intensidad de la enfermedad en un momento dado establece criterios terapéuticos y a largo plazo identifica el grado de daño progresivo que ha experimentado el paciente. Existen varios índices para evaluar la actividad de la enfermedad, como el MEX-SLEDAI, la variante mexicana del SLEDAI, desarrollado para países en vías de desarrollo, que no considera algunas variables como el anti-ADN, el complemento sérico, las alteraciones visuales, la cefalea lúpica o la piuria, pero acentúa la proteinuria e incluye creatinina > 5 mg/dl, que permiten evaluar la variación de una manifestación (aparición, incremento, disminución o desaparición), y proporciona recomendaciones terapéuticas³.

Las manifestaciones a nivel del sistema nervioso central (SNC) son una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en pacientes pediátricos con LES. El lupus eritematoso sistémico neuropsiquiátrico (NP-LES) afecta tanto al SNC como al periférico, este último con menos frecuencia en los niños. En diferentes cohortes se ha informado de que la prevalencia de NP-LES varía del 20 al 95%; esta amplia variación en las tasas de incidencia se ha atribuido a la falta de definiciones estándar de lupus en la edad pediátrica⁴.

En general, más del 50% de los pacientes con LES presentan alteraciones neurológicas y psiquiátricas que indican una afección del SNC; esas alteraciones son diversas e incluyen manifestaciones mayores, como convulsiones o episodios psicóticos, o de menor severidad, como cefalea, trastornos del humor y dificultades cognitivas⁵.

La depresión es una de las manifestaciones NP más frecuente en los pacientes con LES, con prevalencias

reportadas en diversas series tan amplias que van desde el 20 hasta más del 50%. Se ha establecido que los niños y adolescentes con enfermedades reumáticas tienen el doble de riesgo de desarrollar problemas psiquiátricos que sus compañeros sanos, principalmente depresión, ansiedad, molestia general y problemas conductuales⁶.

Una enfermedad crónica constituye una nueva condición que requiere un complicado y activo proceso de adaptación, y se concluye que la adaptación del niño a la enfermedad es una función compleja de procesos biomédicos, evolutivos, conductuales y psicosociales. Los niños y adolescentes que padecen enfermedades crónicas cuentan con una probabilidad mayor de presentar trastornos o problemas de tipo conductual, social o emocional⁷.

El objetivo del estudio fue identificar la prevalencia y características de la depresión en pacientes pediátricos mexicanos con LES.

Material y métodos

Estudio transversal y comparativo realizado, de enero a diciembre de 2013, en la UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente del IMSS, un hospital de referencia en el occidente del país. Se evaluaron el grado de depresión, la edad, el género, los antecedentes familiares de depresión y el estado civil de los padres, así como características de la enfermedad, como la actividad de LES y el tratamiento.

Criterios de selección

Se incluyeron pacientes de las áreas de hospitalización y consulta de reumatología pediátrica con diagnóstico de LES según los criterios del *American College of Rheumatology* de 1982, con edades comprendidas entre los 7 y los 16 años, y expediente clínico completo, y que supieran leer y escribir. Se excluyeron aquellos pacientes con un diagnóstico previo de algún trastorno

del estado de ánimo diferente a la depresión, aquéllos con alguna otra condición física, neurológica o psiquiátrica que impidiera la realización del estudio y los que no aceptaron participar en el estudio.

Cálculo del tamaño de la muestra

No se realizó el cálculo del tamaño de la muestra, ya que se incluyó la población total de la unidad de pacientes pediátricos con LES que aceptaron participar.

Instrumento de evaluación

Para el diagnóstico de estado depresivo en pacientes pediátricos se aplicó el instrumento denominado escala de Birlson, diseñada para cuantificar la severidad de la sintomatología depresiva en niños y adolescentes. Esta escala consta de 18 reactivos, con una puntuación máxima de 36. Es autoaplicable, es decir, que el paciente puede contestarla por sí mismo, pero también puede ser leída por el profesional de la salud, para que el paciente vaya respondiendo. El resultado se interpreta como sigue: 14-20 puntos: depresión leve; 21-27 puntos: depresión moderada; 28 puntos o más: depresión severa.

Se aplicó el índice de actividad de LES con MEX-SLE-DAI, un instrumento validado para la población mexicana, que considera lupus activo un MEX-SLEDAI > 9 y enfermedad inactiva un MEX-SLEDAI < 9.

Procedimientos

Los pacientes fueron abordados en las áreas de consulta externa, quimioterapia ambulatoria, hospitalización y urgencias, donde, previa explicación del objetivo del estudio y de las instrucciones de llenado del formulario, y una vez el paciente aceptó participar en el estudio, la escala de Birlson fue aplicada por el investigador principal en el área específica de atención de cada paciente.

Se registraron las variantes demográficas (edad, sexo, estado civil de los padres en el momento del estudio, escolaridad, promedio escolar en el último año cursado, lugar de residencia), así como la información obtenida de los expedientes electrónicos y/o físicos sobre las variables intervinientes de interés (tiempo de evolución de la enfermedad, manifestaciones NP diferentes a la depresión, afección mucocutánea, afección renal, afección hematológica, afectación cardíaca y tratamiento inmunosupresor en el momento del estudio).

Análisis estadístico

Las variables cualitativas se analizaron mediante frecuencias y porcentajes, y las cuantitativas, con medianas y rangos (mínimo y máximo). La comparación de proporciones se realizó con chi cuadrada y la de medianas, con U de Mann-Whitney. Se realizó un análisis bivariado para comparar las características de cada una de las variables a estudiar entre los pacientes con y sin depresión, y se determinó la asociación con OR. Se realizó un modelo de regresión logística, que tuvo como variable dependiente la presencia o no de depresión y como variable independiente, el índice de actividad de la enfermedad, y se ajustó por edad, sexo, tiempo de evolución de la enfermedad (LES), manifestaciones NP diferentes a depresión, afección mucocutánea, afección renal, afección hematológica, afectación cardíaca, tratamiento inmunosupresor en el momento del estudio, estado civil de los padres en el momento del estudio, escolaridad, promedio escolar en el último año cursado y lugar de residencia. Para el análisis de la información se utilizó el programa estadístico SPSS versión 21.0. Se calcularon los intervalos de confianza (IC) al 95% y se consideró significancia estadística una $p < 0.05$.

Consideraciones éticas

El estudio se elaboró de acuerdo con las normas éticas, el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, los lineamientos para las buenas prácticas clínicas y la Declaración de Helsinki. Basándose en el Informe Belmont, se solicitó el asentimiento del menor de forma verbal y la autorización por escrito al padre o tutor para la aplicación del formulario de Birlson. El estudio se clasificó sin riesgo y se mantuvieron la estricta confidencialidad y el anonimato de los pacientes. Los pacientes con afecciones NP fueron derivados para su seguimiento al Servicio de Paidopsiquiatría. El protocolo fue aprobado por el Comité Local de Investigación y Ética 1302 del hospital, con el número de registro R-2012-1302-.

Resultados

En nuestro estudio se incluyó un total de 45 pacientes con el diagnóstico de LES, de los cuales $n = 40$ (89%) fueron mujeres y $n = 5$ (11%), hombres. Se reportó una prevalencia de depresión del 20% (9 pacientes: 8 mujeres [18%] y 1 hombre [2%]).

Tabla 1. Características clínicas y sociodemográficas de los pacientes pediátricos con LES de acuerdo al grupo de presentación, con o sin depresión*

	Con depresión n = 9	Sin depresión n = 36	Valor de p
Sexo femenino, n (%)	8 (18)	32 (71)	0.546
Edad en años, mediana (rango)	13 (7-16)	13 (9-14)	0.941
Escolaridad, n (%)			0.986
Primaria	3 (33)	13 (36)	
Secundaria	4 (45)	15 (42)	
Preparatoria	2 (22)	8 (22)	
Estado civil de los padres, n (%)			0.272
Casados	6 (67)	26 (72)	
Soltero(a)	–	2 (6)	
Divorciados	3 (33)	3 (8)	0.04
Otro	–	5 (4)	
Residencia, n (%)			0.227
Jalisco	5 (56)	24 (67)	
Michoacán	1 (11)	5 (14)	
Otro Estado	3 (33)	7 (19)	

*Diferencia de proporciones con chi cuadrada; diferencia de medianas con U de Mann-Whitney.

La depresión de los nueve pacientes identificados con depresión se clasificó como leve (puntaje de 14-21) en ocho casos y como moderada (puntaje de 22-27) en uno; ningún paciente tuvo depresión severa de acuerdo con los resultados de la escala de Birlson.

En la tabla 1 se muestran las principales características sociodemográficas de los pacientes incluidos en el estudio y su asociación con la presencia de depresión. Se observa un predominio del sexo femenino, en adolescentes, con padres casados y del Estado de Jalisco, con frecuencias similares al comparar a los pacientes que cursaron con depresión con los pacientes sin depresión.

Se realizó un análisis para identificar la relación entre la evolución de la enfermedad (LES) y la presencia de depresión. En la tabla 2 se muestra el tiempo de evolución del LES (meses) en los pacientes con y sin trastorno depresivo en cualquiera de sus tres grados de severidad, sin encontrar ninguna diferencia significativa ($p = 0.261$).

Se registró la frecuencia de afección multiorgánica en todos los pacientes con LES (Tabla 3) y se analizó su relación con la presencia de depresión, así como las principales manifestaciones de afección multiorgánica; las afecciones renal, neurológica, musculoesquelética y hematológica fueron las de mayor frecuencia en ambos

Tabla 2. Relación del tiempo de evolución de la enfermedad (LES) y duración del tratamiento inmunosupresor en pacientes pediátricos con y sin depresión*

Variable	Con depresión n = 9	Sin depresión n = 36	Valor de p
Evolución (meses), mediana (rango)	36 (6-72)	24 (1-70)	0.261
Inmunosupresor (meses), mediana (rango)	36 (5-72)	24 (0-70)	0.261
Actividad en LES según MEX-SLEDAI			0.393
Con actividad lúpica, n (%)	3 (33)	7 (19)	
Sin actividad lúpica, n (%)	6 (67)	29 (81)	

*Diferencia de proporciones con chi cuadrada; diferencia de medianas con U de Mann-Whitney.

Tabla 3. Relación entre presencia de depresión y tipo de afección multiorgánica en pacientes pediátricos portadores de LES*

Variable	Con depresión n=9	Sin depresión n=36	Valor de p
Afección multiorgánica n(%)			
Mucocutánea	2 (22)	3 (8)	0.258
Renal	5 (56)	30 (83)	0.093
Hematológica	2 (22)	4 (11)	0.583
Cardíaca	1 (11)	3 (8)	1.000
Gastrointestinal	3 (33)	1 (3)	0.021
Musculoesquelética	2 (22)	5 (14)	0.614
Pulmonar	0	3 (8)	1.000
Neurológica	3 (33)	6 (17)	0.354

*Diferencia de proporciones con chi cuadrada.

Tabla 4. Principales manifestaciones NP en pacientes pediátricos con NP-LES*

	Con depresión n = 9	Sin depresión n = 36	Valor de p
Manifestaciones NP-LES, n (%)	9 (100)	19 (53)	0.009
Cefalea (incluida migraña)	9 (100)	14 (39)	0.001
Trastorno convulsivo	3 (33)	7 (19)	0.393
Mononeuropatía	1 (11)	1 (3)	0.278

*Diferencia de proporciones con chi cuadrada.

grupos, con diferencia significativa sólo en el caso de la presencia de afección gastrointestinal en cuatro pacientes ($p = 0.021$).

De los 45 pacientes evaluados, 28 (62%) presentaron al menos una de las 19 manifestaciones NP referidas por el *American College of Rheumatology* como nomenclatura para la definición de lupus NP. Todos los pacientes con depresión presentaron alguna manifestación de NP-LES, mientras que el 52% ($n = 19$) de los pacientes sin trastorno depresivo tuvieron manifestaciones NP, con un valor de $p = 0.009$. De las 19 características clínicas para NP-LES, la cefalea fue la más frecuente, con el 51% ($n = 23$), y estuvo presente en los nueve pacientes con depresión (100%) y en 14 de los 36 pacientes sin depresión (39%), con un valor de $p = 0.001$. Solamente dos pacientes, uno de cada grupo, presentaron otras manifestaciones, específicamente mononeuropatía. Ningún paciente presentó meningitis aséptica, enfermedad cerebrovascular, síndrome desmielinizante, corea, mielopatía, estado confusional agudo, desórdenes de ansiedad, disfunción cognitiva, psicosis, trastorno del ánimo, polirradiculopatía desmielinizante, Guillain Barré, desórdenes autonómicos, miastenia *gravis*, neuropatía craneal o plexopatía (Tabla 4).

Se llevó a cabo la regresión logística teniendo como variable dependiente la presencia o no de depresión y se realizó un ajuste por cada una de las variables intervinientes de interés (edad, sexo, estado civil de los padres, actividad de la enfermedad y afectación multiorgánica). Los resultados se muestran en la tabla 5.

Tabla 5. Modelo de regresión logística de variables en pacientes pediátricos con depresión

Variable	Valor de p	OR (IC 95%)
Sexo femenino	0.553	1 (0.09-10.21)
Afección renal	0.568	1.5 (0.36-6.09)
Afección neurológica	0.263	2.5 (0.48-12.8)
Afectación gastrointestinal	0.023	26.3 (1.5-44.5)
Padres divorciados	0.040	12.4 (1.1-133)
Actividad de la enfermedad (MEX-SLEDAI)	0.381	2.5 (0.31-21)

Discusión

Los trastornos mentales se consideran un problema de salud mundial. Se estima que en el año 2020 la depresión ocupará el segundo lugar como padecimiento incapacitante, el primero en países desarrollados. Afecta en promedio al 15% de la población general, de manera que, según se estima, el 20% de los niños y adolescentes del mundo sufren alguna enfermedad mental⁸.

En nuestro estudio, utilizando la escala de depresión de Birlleson en niños y adolescentes con diagnóstico de LES, se reportó una prevalencia de trastorno depresivo del 20%, cifra que se encuentra por debajo de lo estimado para la población adulta con LES (44%), pero similar a lo reportado por D. M. Levy en 2013, quien encontró una prevalencia del 26% de síntomas depresivos en niños y adolescentes con LES. Respecto a la distribución por sexos, coincide con lo reportado en la literatura, con predominio del sexo femenino (89%).

No encontramos diferencias significativas entre los grupos de pacientes con depresión y sin depresión con respecto al tiempo de evolución de la enfermedad y la duración del tratamiento inmunosupresor, al igual que en las series previas de Ortega-Álvarez, Arias y Harel, quienes mencionaron que incluso los pacientes que no habían sido tratados con corticosteroides específicamente podían presentar psicosis o depresión como signo principal antes del diagnóstico de LES, así como alguna otra manifestación NP, resultando difícil implicar a estos medicamentos como su causa; de hecho, algunos pacientes mejoran su función una vez tratados con corticosteroides⁹⁻¹¹.

En lo que respecta a la afección multiorgánica y su relación con la presencia de depresión, sólo se encontró una asociación significativa con la afección gastrointestinal, lo cual se podría explicar como una manifestación somática del trastorno depresivo, ya que las molestias gastrointestinales se hallan entre las principales manifestaciones somáticas de depresión en niños y adolescentes, como se reporta en la *Guía de práctica clínica para la depresión mayor en la infancia y adolescencia*¹².

De los 45 pacientes evaluados, el 62% presentaron alguna manifestación NP, que se reportó en el 100% de los pacientes con depresión y en el 52% de los pacientes sin depresión, con un valor de p de 0.009, estadísticamente significativo. La manifestación más frecuente fue la cefalea en el 51% del total y el 100%

de los pacientes con depresión, seguida por los trastornos convulsivos, con un 22%, con mayor prevalencia también en el grupo con depresión, pero sin diferencia estadística significativa entre ambos grupos. Este resultado está por encima de lo reportado en población pediátrica exclusiva, donde la prevalencia oscila entre el 20 y el 25%, y coincide con la mayor prevalencia de cefalea seguida por trastornos convulsivos como principal manifestación NP tanto en pacientes pediátricos como en adultos con LES y depresión^{9,11,13}.

Con respecto a la actividad de la enfermedad, en el modelo de regresión logística presenta una OR de 2.5, lo que significa que los pacientes que tienen mayor actividad de la enfermedad tienen 2.5 veces más probabilidad de tener depresión; sin embargo, no existe una diferencia estadísticamente significativa y los intervalos de confianza son amplios.

El estado civil de los padres tiene una OR = 12, es decir, los niños con LES hijos de padres divorciados tienen 12 veces más probabilidades de tener depresión que los hijos de padres no divorciados, con una diferencia estadísticamente significativa. Finalmente las manifestaciones gastrointestinales tienen una OR = 26, es decir, los niños con manifestaciones gastrointestinales 26 veces más probabilidades de tener depresión que los niños sin dichas manifestaciones, lo cual concuerda con lo reportado en la literatura, donde no se ha encontrado asociación entre la actividad de la enfermedad y la presencia de manifestaciones NP, incluida la depresión^{14,15}.

En general, la prevalencia de depresión en pacientes con enfermedades autoinmunes alcanza cifras significativas, y se ha visto que la incidencia de enfermedades mentales, tales como la depresión y la ansiedad, no se relaciona con la edad, el género, la duración del LES o la dosis de glucocorticoides o medicamentos citotóxicos, pero sí con comorbilidades como aterosclerosis, infarto de miocardio y síndrome antifosfolípido, entre otras. De esta manera, la depresión juega un papel significativo en el estado de salud de los pacientes con LES. La relación y el mecanismo por medio del cual se produce la depresión en el LES es controvertida, pero se sabe que los acontecimientos vitales negativos, la actividad de la enfermedad y su tratamiento pueden contribuir a su desarrollo. Además, como ya se ha mencionado, la depresión puede ser la primera manifestación de LES en algunos casos; por otra parte, puede ser causa de problemas de adherencia al tratamiento, que afectan a la evolución de la enfermedad.

Conflicto de intereses

El estudio no tiene conflictos de interés.

Agradecimientos

Agradecemos al personal de los Servicios de Reumatología Pediátrica y Paidopsiquiatría de la unidad su apoyo para realizar el estudio.

Bibliografía

1. Benseler S, Silverman ED. Systemic Lupus Erythematosus. *Pediatr Clin North Am.* 2005;52(2):443-67.
2. Cruz-Hernández M. Tratado de pediatría. 9.ª ed. Barcelona: Océano/ Ergón; 2007. p. 359-63.
3. Miniño M. Índice de actividad lúpica y tratamiento del lupus eritematoso en dermatología. *Dermatología Rev Mex.* 2008;52:20-8.
4. Stoll T, Kauer Y, Buchi S, Klaghofer R, Sensky T, Villiger PM. Prediction of depression in systemic lupus erythematosus patients using SF-36 Mental Health Score. *Rheumatology (Oxford).* 2001;40(6):695-8.
5. Coín-Mejía MA, Peralta-Ramírez MI, Callejas-Rubio JL, Pérez-García M. Personality disorders and amotional variables in patients with lupus. *Salud Mental.* 2007;30:19-24.
6. Unterman A, Nolte JE, Boaz M, Abady M, Shoenfeld Y, Zandman-Goddard G. Neuropsychiatric Syndromes in Systemic Lupus Erythematosus: A Meta-Analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2011;41(1):1-11.
7. Coscollá A, Caro I, Calvo I, López B. Repercusiones de las enfermedades reumáticas infantiles. *Boletín de Psicología.* 2008;92:27-50.
8. Acosta-Hernández ME, Mancilla Percino T, Correa-Basurto J, et al. Depresión en la Infancia y Adolescencia: enfermedades de nuestro tiempo. *Arch Neurocién (Mex).* 2011;16:20-5.
9. Ortega-Álvarez SD, Rubio-Pérez N, Yáñez-Pérez IV, de la O-Cavazos ME. Lupus neuropsiquiátrico en edad pediátrica. Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Medicina Universitaria.* 2010;12:125-30.
10. Arias S, Fonsalía V, Asteggiante N, Bartesaghi V. [Systemic autoimmune diseases and depressive disorders]. *Reumatol Clin.* 2011;7(6):389-91.
11. Harel L, Sandborg C, Lee T, von Scheven E. Neuropsychiatric manifestations in pediatric systemic lupus erythematosus and association with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol.* 2006;33(9):1873-7.
12. Guía de práctica clínica sobre la depresión mayor en la infancia y adolescencia. *Guías de Práctica Clínica en el SNS.* 2009;7:5-153.
13. Kohut SA, Williams TS, Jayanthikumar J, et al. Depressive symptoms are prevalent in childhood-onset systemic lupus erythematosus (cSLE). *Lupus.* 2013;22(7):712-20.
14. Kozora E, Ellison MC, West S. Depression, Fatigue and Pain in Systemic Lupus Erythematosus (SLE): Relationship to the American College of Rheumatology SLE Neuropsychological Battery. *Arthritis Rheum.* 2006;55(4):628-35.
15. Palagini L, Mosca M, Tani C, Gemignani A, Mauri M, Bombardieri S. Depression and systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Lupus.* 2013;22(5):409-16.